

# Diet and risk of stomach cancer

Citation for published version (APA):

Botterweck, A. A. M. (2000). *Diet and risk of stomach cancer*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. UM. <https://doi.org/10.26481/dis.20001004ab>

**Document status and date:**

Published: 01/01/2000

**DOI:**

[10.26481/dis.20001004ab](https://doi.org/10.26481/dis.20001004ab)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

In this thesis the association between dietary factors and the risk of stomach cancer is investigated in a large-scale prospective cohort study: the Netherlands Cohort Study (NLCS). The NLCS was started in 1986 among 120,852 people aged 55-69 years. At the start of the study baseline information was collected on usual consumption of foods and beverages, smoking habits, education, occupation, family history of cancer and medical history with a questionnaire. Cancer incidence in the cohort has been measured by record linkage with all Dutch regional cancer registries and a national pathology register (PALGA). A case-cohort approach was chosen; the cases were enumerated for the entire cohort, while the person-years at risk accumulated in the cohort were estimated from a randomly selected subcohort. The subcohort consisted of 3500 people (1688 men and 1812 women). Analyses in this thesis are based on stomach carcinoma cases diagnosed in the first 6.3 years of follow-up. People with prevalent cancer (other than skin cancer) and people with incomplete or inconsistent dietary data were excluded, leaving 282 stomach cancer cases (219 men, 63 women) and 3123 subcohort members (1525 men, 1598 women) for the analyses.

In Chapter 1, an extensive overview of the literature is given on characteristics of stomach cancer (worldwide variation in incidence rates, time-trends in incidence, classification of stomach tumors) and major risk factors of stomach cancer. Stomach cancer is the second most frequent cancer in the world (after lung cancer), with an estimated 798,300 new cases per year (data from 1990). The fast decline in incidence rates of stomach cancer over the past decades and the large differences between countries suggest that environmental factors, especially nutritional factors, are etiologically important. Factors that have been suggested to increase risk include salt, nitrate, nitrite, smoked meat and fish, alcohol, infection with *Helicobacter pylori* and smoking. Vegetables, fruit, vitamins C, A and E and refrigerator use have been suggested to decrease stomach cancer risk. These factors are briefly described in this chapter on the basis of results of two types of epidemiological studies (case-control and cohort studies.)

The results of the analyses from the NLCS regarding the various dietary factors and the association with stomach cancer risk are described in chapters two to six.

We found a weak inverse association between stomach cancer risk and consumption of fruit and vegetables combined, total vegetable consumption, prepared vegetables, pulses, citrus fruit and apples and pears (Chapter 2). For total fruit consumption, raw vegetables, Brassicas, raw and prepared leafy vegetables no protective effect was observed. We looked more closely at the total vegetable or fruit consumption of cases diagnosed in the first or second year of follow-up, because these cases might have changed their dietary intake due to preclinical symptoms of stomach cancer. We found that cases diagnosed in the first or second year of follow-up consumed significantly less vegetables than cases diagnosed in the third to seventh year of follow-up. For fruit, we found no differences in consumption between the 'early' and 'late' diagnosed cases. When we included only cases diagnosed in the first two years of follow-up in the analyses, we found a strong inverse association between vegetable consumption and stomach cancer risk, but not for fruit consumption. With these analyses we imitated

the typical case-control study, obtaining information about food habits of stomach cancer patients (less than) a year before the time of diagnosis of stomach cancer. We concluded that results of case-control studies might be biased by the changed dietary habits of the stomach cancer patients. This was the reason to repeat all analyses in this thesis with exclusion of first and second year cases.

In Chapter 3, for the intake of folate, vitamin E, alpha-carotene, lutein + zeaxanthin, beta-cryptoxanthin, lycopene and dietary fiber, no association with stomach cancer risk was observed. Only for vitamin C a weak inverse association with stomach cancer risk was found. After exclusion of first and second year cases: the association became weaker. Intake of retinol and beta-carotene was positively associated with stomach cancer risk. Users of vitamin A containing supplements had a significantly lower stomach cancer risk than non-users.

Nitrate is found in leafy vegetables, potatoes and drinking water. Both nitrate and nitrite are used as food additives in cheese and cured meat. Metabolites of nitrate and nitrite are known carcinogens. In this study, we did not find a higher risk for stomach cancer for persons with a higher nitrate intake from foods or drinking water or a higher intake of nitrite (Chapter 4).

In Chapter 5 several methods of food preservation (salting, curing and use of a refrigerator) were investigated in relation to stomach cancer. Our study did not support the positive association between salt intake and stomach cancer risk found in many case-control studies. High intake of bacon and other types of other sliced cold meat was associated with an increased stomach cancer risk. There was no association between use of refrigerator or freezer and stomach cancer risk.

Butylated Hydroxyanisole (BHA) and Butylated Hydroxytoluene (BHT) are synthetic antioxidants applied in fat and fatty foods to prevent oxidative deterioration. Small amounts of BHA and BHT are used in many foods. So far, evidence concerning anticarcinogenic or carcinogenic properties came from animal experiments. A slight but not significant decrease in stomach cancer risk with increasing intake of BHA and BHT was found in our study (Chapter 6). We concluded that no significant association with stomach cancer risk was found for the intake of small amounts of BHA and BHT.

In Chapter 7, time-trends in age-standardized incidence rates of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia were described in 11 cancer registries from 10 countries in North-, South-, East-, West- and Central-Europe over the period 1968-1995. The data were from the Eurocim database, a database with incidence and mortality data from 95 European cancer registries. An increase in incidence of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia was observed in Northern Europe (Denmark), Southern Europe (Italy, Varese), Eastern Europe (Slovakia), Western Europe (England and Wales, Scotland). In Central-Europe (Switzerland, Basel) and in the cancer registries of Iceland (Northern Europe), France, Bas-Rhin and Calvados, Southern Ireland, and the Netherlands, Eindhoven (Western Europe) no rise in incidence was observed. The rising incidence of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia was accompanied by a falling incidence of both adenocarcinomas and non-

adenocarcinomas of the non-cardia part of the stomach in nearly all cancer registries studied. Increased histological verification of tumors of the esophagus and stomach, improved precision of histological diagnosis, improved diagnostic procedures (e.g. endoscopy) may partly explain the increase in incidence of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in some registries.

In Chapter 8, the results of our study are discussed in relation to the results of other cohort and case-control studies on dietary factors and stomach cancer. Our results were partly in line with other cohort studies. Variable quality of the cohort studies in terms of measurement of dietary intake, control for confounding factors and the number of cases studied made comparison of results difficult, however. Our results were not in line with results of case-control studies. Generally, associations found in case-control studies were stronger than those found in our study. A possible explanation is that some stomach cancer patients changed their food habits as a consequence of preclinical symptoms of stomach cancer months or years before diagnosis of stomach cancer. In case-control studies, information on food habits is obtained after the diagnosis of stomach cancer is made and usually refers to one year before diagnosis or the period before the onset of symptoms. In this period they may already have changed their dietary habits and report a changed food intake. This may have resulted in biased odds ratio estimates. Other explanations for not finding strong associations between dietary factors and stomach cancer in our study are that the measurement of dietary intake does not refer to the etiologically relevant time period, and that stomach cancer is not a single disease entity, that is; the effects of dietary factors may vary for different subtypes of stomach cancer. In this chapter, attention is paid to the bacterium *Helicobacter pylori* which is proposed to be an important risk factor of stomach cancer. Finally suggestions for future research are made.

### Samenvatting

In dit proefschrift is de samenhang tussen voedingsfactoren en het risico op maagkanker onderzocht in een grootschalige prospectieve cohortstudie: de Nederlandse Cohort Studie (NLCS). De NLCS is in 1986 gestart onder 120.852 mensen van 55-69 jaar. Bij de start van de studie werd via een vragenlijst informatie verzameld over de gewoonlijke voedselconsumptie, rookgewoonten, opleiding, beroep en het voorkomen van kanker in de familie. De incidentie van kanker in het cohort wordt gemeten door middel van een koppeling met alle Nederlandse regionale kankerregistraties en met het Pathologisch Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA).

Er is gekozen voor een case-cohort benadering; de patiënten (cases) komen uit het gehele cohort terwijl de persoonsjaren 'at risk' opgebouwd in dit cohort geschat worden aan de hand van gegevens van een aselekt getrokken subcohort. Het subcohort bestaat uit 3500 mensen (1688 mannen en 1812 vrouwen). De in dit proefschrift gepresenteerde resultaten zijn gebaseerd op maagkanker cases die in de eerste 6,3 jaren van de follow-up gediagnostiseerd werden. Mensen die al kanker hadden (anders dan huidkanker) bij de start van het onderzoek en waarvan de vragenlijstinformatie incompleet of inconsistent was, werden uitgesloten, waardoor 282 maagkanker cases (219 mannen, 63 vrouwen) en 3123 subcohortleden (1525 mannen, 1598 vrouwen) overbleven voor de analyses.

In hoofdstuk 1 wordt een uitgebreid literatuuroverzicht gegeven over de kenmerken van maagkanker (wereldwijde variatie in incidentie, tijdtrends in incidentie, klassificatie van maagtumoren) en de belangrijkste risicofactoren van maagkanker. Maagkanker is na longkanker de meest voorkomende vorm van kanker in de wereld, met een geschat aantal van 798.300 nieuwe patiënten per jaar (gegevens van 1990). De snelle daling van de incidentie in de afgelopen decennia en de grote verschillen in incidentie tussen landen suggereren dat omgevingsfactoren, en met name voedingsfactoren een belangrijke rol spelen in de etiologie van maagkanker. Factoren die het risico op maagkanker lijken te verhogen zijn zout, nitraat, nitriet, gerookt vlees en vis, alcohol, infectie met *Helicobacter pylori* en roken. Groenten, fruit, vitamine A, C en E en gebruik van een koelkast hebben mogelijk een beschermende werking. Deze factoren worden kort besproken aan de hand van resultaten van twee belangrijkste typen epidemiologische studies (patiënt-controle en cohort studies).

De resultaten van de analyses van de NLCS worden beschreven in de hoofdstukken twee tot en met zes. We vonden een zwak invers verband tussen de consumptie van fruit en groenten samen, totale groentenconsumptie, gekookte groenten, peulgroenten, citrus fruit en appels en peren en het risico op maagkanker (hoofdstuk 2). Geen beschermend effect is gevonden voor totale fruitconsumptie, rauwe groenten, koolsoorten, rauwe en gekookte bladgroenten. We hebben nauwkeuriger gekeken naar de consumptie van groenten en fruit van de cases die in het eerste of tweede jaar van follow-up gediagnostiseerd werden, omdat voedingsgewoonten van deze cases mogelijk veranderd zijn door de eerste symptomen van maagkanker. De cases die in het eerste of tweede jaar van follow-up gediagnostiseerd werden aten significant minder groenten dan de cases die gediagnostiseerd werden in het derde tot en met het zevende jaar van follow-up. We vonden geen verschil in fruitconsumptie

tussen de 'vroeg' en 'late' cases. Als we alleen keken naar de cases die in het eerste of tweede jaar van follow-up gediagnostiseerd werden, vonden we een beschermend effect van groentenconsumptie en het risico op maagkanker, maar geen effect voor fruit. Met deze analyses imiteerden we het typische patiënt-controle onderzoek, waarin maagkankerpatiënten informatie geven over hun voedingsgewoonten (minder dan) een jaar voordat de diagnose gesteld wordt. We concluderen dat de resultaten van patiënt-controle onderzoeken mogelijk vertekend zijn door veranderingen in de voedingsgewoonten van maagkankerpatiënten. Dit was de reden om alle analyses in dit proefschrift te herhalen met uitsluiting van de eerste- en tweedejaars cases.

In hoofdstuk 3 werd geen verband gevonden tussen de inneming van foliumzuur, vitamine E, carotenoïden (alpha-caroteen, luteïne + zeaxanthine, beta-cryptoxanthine en lycopene) en voedingsvezel en het risico op maagkanker. Alleen voor vitamine C werd een zwak beschermend effect gevonden. Na uitsluiting van de eerste- en tweedejaars cases werd het verband nog zwakker. De inneming van retinol en beta-caroteen was positief geassocieerd met het maagkankerrisico. Gebruikers van supplementen met vitamine A hadden een significant verlaagd maagkankerrisico ten opzichte van niet-gebruikers.

Nitraat komt voor in bladgroenten, aardappelen en drinkwater. Zowel nitraat als nitriet worden gebruikt als additieven in kaas en vleeswaren. Metabolieten van nitraat en nitriet zijn bekende carcinogenen. In onze studie vonden we echter geen verhoogd maagkankerrisico voor die personen met een hogere inneming van nitraat uit voedsel of drinkwater of nitriet (hoofdstuk 4).

In hoofdstuk 5 worden verschillende methoden van voedselconservering (zouten, verduurzamen van vlees en vleeswaren en het gebruik van de koelkast) onderzocht op hun samenhang met maagkanker. Onze studie kon geen positieve associatie aantonen tussen de zoutinneming en maagkankerrisico zoals gevonden werd in veel patiënt-controle studies. Een hoge consumptie van bacon en andere soorten vleeswaren was geassocieerd met een verhoogd maagkankerrisico. Er was geen associatie tussen gebruik van een koelkast of diepvries en het maagkankerrisico.

Butylhydroxyanisol (BHA) en butylhydroxytolueen (BHT) zijn synthetische antioxidanten die worden toegevoegd aan voedingsvetten en vetbevattende voedingsmiddelen in kleine hoeveelheden om bederf te voorkomen. Tot nu toe was bewijs over anticarcinogene of carcinogene werking van BHA en BHT afkomstig uit dierexperimenteel onderzoek. Er was een kleine, niet-significante verlaging van het maagkankerrisico met een toenemende inneming van BHA of BHT in onze studie (hoofdstuk 6). We concludeerden dat er geen significante associatie was tussen het maagkankerrisico en de inneming van kleine hoeveelheden BHA en BHT.

In hoofdstuk 7 worden de tijdstrend beschreven van de leeftijd-gestandaardiseerde incidentiecijfers van adenocarcinomen van de slokdarm en cardia van de maag van 11 kankerregistraties uit 10 landen uit Noord-, Zuid-, Oost-, West- en Centraal-Europa in de periode 1968-1995. De gegevens waren afkomstig van de Eurocim database, een database met incidentie- en mortaliteitscijfers van 95 Europese

kankerregistraties. De incidentie van adenocarcinomen van de slokdarm en de cardia van de maag nam toe in Noord-Europa (Denemarken), Zuid-Europa (Italië, Varese), Oost-Europa (Slowakije), West-Europa (Engeland en Wales, Schotland). In Centraal-Europa (Zwitserland, Basel) en in de kankerregistraties van IJsland (Noord-Europa), Frankrijk, Bas-Rhin en Calvados, Zuid-Ierland, en Nederland, Eindhoven (West-Europa) werd geen stijging gevonden. De stijgende incidentie van de adenocarcinomen van de slokdarm en cardia van de maag ging samen met een dalende incidentie van zowel adenocarcinomen als niet-adenocarcinomen van het distale (niet-cardia) deel van de maag in bijna alle bestudeerde kankerregistraties. Toegenomen histologische verificatie van tumoren van de slokdarm en de maag, verbeterde precisie van histologische diagnose en verbeterde diagnostische procedures (bijvoorbeeld endoscopie) kunnen de toename in de incidentie van adenocarcinomen van de slokdarm en de cardia van de maag verklaren in sommige kankerregistraties.

In hoofdstuk 8 worden de resultaten van onze studie besproken in het licht van resultaten van andere cohort en patiënt-controle studies op het gebied van voeding en maagkanker. Onze resultaten komen ten dele overeen met die van andere cohortstudies. Variabele kwaliteit van de cohortstudies met betrekking tot de meting van de voedselconsumptie, de controle voor confounders en het aantal bestudeerde cases bemoeilijkte de vergelijking. Onze resultaten verschilden met de resultaten van patiënt-controle studies. In het algemeen zijn in patiënt-controle studies sterkere verbanden gevonden dan in onze studie. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat sommige maagkankerpatiënten hun voedingsgewoonten veranderen als gevolg van preklinische verschijnselen van maagkanker maanden of jaren voordat de diagnose maagkanker gesteld wordt. In patiënt-controle studies wordt de informatie over voedingsgewoonten verzameld nadat de diagnose van maagkanker is gesteld. Deze informatie gaat gewoonlijk over de periode een jaar vóór de diagnose of naar de periode vóór het begin van klachten. Patiënten kunnen voedingsgewoonten op dat moment al veranderd hebben en een veranderde voedselconsumptie rapporteren. Dit kan geresulteerd hebben in vertekende odds ratio's. Andere verklaringen voor het niet vinden van sterke associaties tussen voedingsfactoren en maagkanker in onze studie zijn dat mogelijk de meting van de voedselconsumptie niet slaat op de etiologisch relevante tijdsperiode, en dat maagkanker wellicht niet één ziekte is, maar bestaat uit een aantal subtypen met elk hun eigen risicofactoren. In dit hoofdstuk is ook aandacht besteed aan de bacterie *Helicobacter pylori* die wordt gezien als een belangrijke risicofactor voor maagkanker. Als afsluiting worden suggesties gegeven voor toekomstig onderzoek.